

TOXOPLASMOSE WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT UND IM KINDESALTER

EINE NEUE STRATEGIE FÜR DIE SCHWEIZ

Die schweizerische Arbeitsgruppe für konnatale Toxoplasmose

Rudin C, Boubaker K, Raeber PA, Vaudaux B, Bucher HU, Garweg JG, Hoesli I, Kind C, Hohlfeld P

Einleitung

In den letzten Jahren sind begründete Zweifel aufgekommen, ob ein Screening schwangerer Frauen für Toxoplasmose und die Behandlung der akuten Toxoplasmose während der Schwangerschaft überhaupt zu einem messbaren Nutzen bezüglich der Häufigkeit einer intrauterinen Ansteckung des Feten resp. der neonataler Morbidität und Mortalität führt. Im Rahmen einer internationalen europäischen Initiative (EUROTOXO) ist unter anderem eine umfassende Review von mehreren Tausend in der medizinischen Fachliteratur publizierten Artikeln zur Toxoplasmose bei schwangeren Frauen und Kindern durchgeführt worden. Diese Rückschau hat ausgedehnte Lücken und Mängel bezüglich Evidenz zu zahlreichen Aspekten der konnatalen Toxoplasmose zu Tage gefördert. Im Rahmen dieser Initiative wurde klar, dass sämtliche aktuell in den verschiedenen Europäischen Ländern verfolgten Strategien zur Eindämmung der konnatalen Toxoplasmose einer Evidenz-basierten kritischen Beurteilung heute in keiner Weise mehr standhalten können.

Die nachfolgende Argumentation und der Ruf nach einem Paradigmenwechsel in der Schweiz ist das Resultat eines nationalen Konsensus-Findungsprozesses, an welchem ausgewiesene Spezialisten aus verschiedenen Fachdisziplinen, einschliesslich Gynäkologie/Geburtshilfe, Pädiatrie/Neonatologie, Infektiologie, Ophthalmologie und Labormedizin, sowie Vertreter des Bundesamtes für Gesundheit teilgenommen haben.

RÜCKSCHAU AUF DAS LETZTE JAHRZEHT

Die Hypothesen im Jahre 1995

Vor zwölf Jahren hat das Bundesamt für Gesundheit eine multidisziplinäre Arbeitsgruppe eingesetzt, deren Aufgabe es war, anhand des Wissensstandes eine Standortbestimmung bezüglich konnataler Toxoplasmose durchzuführen und basierend auf den daraus gewonnenen Erkenntnissen eine optimale Präventionsstrategie für die konnatale Toxoplasmose für die Schweiz vorzuschlagen. In einem aufwändigen Effort unter der Leitung des Bundesamtes für Gesundheit wurden sämtliche Aspekte der Toxoplasmose eingehend beleuchtet und die Resultate dieser Standortbestimmung wurden in einem Supplementum der Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift 1995 publiziert¹. Damals wurde anhand einer Untersuchung von 9'059 Frauen, was einem Anteil von 11.8% an der jährlichen Geburtenrate in 23 von 26 Kantonen entsprach, eine Seroprävalenz der Toxoplasmose von 46% ermittelt. Das Risiko einer Serokonversion während den neun Monaten einer Schwangerschaft wurde mit 1.21% berechnet, was eine Zahl von 248 Neugeborenen mit einer konnatalen Toxoplasmose pro Jahr in der Schweiz erwarten liess. Aufgrund der Annahme, dass 75% dieser Kinder bei Geburt asymptomatisch sein würden, beliefen sich die Schätzungen symptomatischer Kinder auf 40 Fälle mit Chorioretinitis und möglicher Sehstörung, 18 Fälle mit zerebralen Läsionen und 2.7 *Toxoplasma*-assoziierte perinatale Todesfälle pro Jahr.

Effektiv beobachtete Zahl konnataler Toxoplasmosen in der Schweiz seit 1982

Im Gegensatz zu diesen Voraussagen ermittelten zwei lokale Beobachtungsstudien in neuerer Zeit deutlich geringere Zahlen. Eine im Rahmen der Swiss Pediatric Surveillance Unit (SPSU) in 38 pädiatrischen Kliniken an Schweizer Spitälern zwischen 1995 und 1998 durchgeführte Untersuchung ermittelte lediglich 15 gesicherte Fälle von konnataler Toxoplasmose resp. deren vier pro Jahr in der vierjährigen Beobachtungszeit². In einer zweiten Erhebung sind in der Region Basel mehr als 64'000 Nabelschnurblutproben von > 90% aller Neugeborenen der Jahre 1982-1999 untersucht worden. Trotz zunehmendem Alter der Mütter bei Geburt sank die *Toxoplasma*-Seroprävalenz während der Beobachtungszeit kontinuierlich ab, von 53% (1982-1985) auf 35% (1999). In der gleichen Zeitperiode nahm die Inzidenz der konnatalen Toxoplasmose von 0.08% auf 0.012% ab. Insgesamt wurden zwischen 1982 und 1999 28 Kinder mit konnataler Toxoplasmose identifiziert, wovon lediglich vier Kinder Symptome einer konnatalen Toxoplasmose aufwiesen. Das Neugeborenen-Screening der Region Basel ermittelte ein Kind mit konnataler Toxoplasmose pro 2'300 Lebendgeburten, oder 1.5 pro Jahr, was deutlich unter den Erwartungen früherer Schätzungen lag (225 von 15'000³ resp. 100 von 15,000⁴). Eine klinisch manifeste

Toxoplasmose wurde gar nur bei einem von 16'250 Neugeborenen oder einem pro 4.5 Jahren beobachtet⁵. Eine retrospektive Analyse von Daten, die in der Gegend von Lausanne während 12 Jahren zwischen 1995 und 2006 gesammelt worden waren, bestätigen die Zahlen der beiden erwähnten Erhebungen ebenfalls. Insgesamt wurden in der Region Lausanne 37 serologisch bestätigte Fälle von konnataler Toxoplasmose erfasst, entsprechend einer Infektion auf 2'270 Lebendgeborene. Nur eines von 14'000 Lebendgeborenen zeigte Symptome einer konnatalen Toxoplasmose⁶.

Strategie und Kosten-Nutzen-Verhältnis in der Schweiz

Zum Zeitpunkt der Herausgabe der erwähnten Sondernummer der Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift im Jahre 1995 kam die damalige Expertenrunde zum Schluss, dass die primäre (Reduktion des Risikos einer Ansteckung mit *Toxoplasma gondii* während der Schwangerschaft) und die sekundäre (Behandlung der akuten Toxoplasmose während der Schwangerschaft) Prophylaxe die beiden meistversprechenden Präventionsstrategien zur Reduktion der Inzidenz konnataler Toxoplasmosen darstellten. Schon damals überwog allerdings die Ueberzeugung, dass ein generelles Screening in der Schweiz mit ihrer geringen Inzidenz der konnatalen Toxoplasmose einer Kosten-Nutzen-Analyse wohl nicht standhalten würde. Ein Test pro Schwangerschaftstrimenon wurde als kostengünstigstes Vorgehen angesehen⁷. Allerdings wurde auf die Empfehlung eines generellen Screenings verzichtet. Vielmehr wurde es den Gynäkologen/Geburtshelfern überlassen, schwangere Frauen auf *Toxoplasma*-spezifische Antikörper zu testen. In den letzten Jahren sind allerdings wohl die meisten schwangeren Frauen in der Schweiz auf *Toxoplasma*-spezifische Antikörper untersucht worden. Aufgrund einer Erhebung von Santésuisse wird jede Frau während einer Schwangerschaft durchschnittlich zweimal auf Toxoplasma-spezifische Antikörper untersucht.

Mögliche Präventionsstrategien

Eine primäre *Toxoplasma*-Infektion während der Schwangerschaft kann zur intrauterinen Uebertragung auf den Feten und somit zu einer konnatalen Infektion führen. Dies kann eine Beeinträchtigung der psychomotorischen Entwicklung oder eine Erblindung zur Folge haben^{8,9}. Um die Inzidenz und den Schweregrad der konnatalen Toxoplasmose zu reduzieren, wurden primäre, sekundäre und tertiäre Präventionsstrategien verfolgt.

Primäre Prävention

Primäre Präventionsstrategien zielen darauf ab, die Zahl der konnatalen Infektionen durch Vermeidung von Ansteckungen während der Schwangerschaft zu reduzieren. Um dieses Ziel

zu erreichen, werden Frauen vor oder früh in einer Schwangerschaft gezielt beraten, wie eine Ansteckung mit *Toxoplasma gondii* vermieden werden kann¹⁰.

Sekundäre Prävention

Verschiedene Länder mit hoher Inzidenz, so zum Beispiel Oesterreich und Frankreich, haben zur Reduktion der Mutter-Kind-Uebertragung sowie der Morbidität der konnatalen Toxoplasmose auf die sekundäre Prophylaxe gesetzt und landesweite Programme zur Erfassung und Behandlung der akuter Toxoplasmose während der Schwangerschaft implementiert¹¹. Wird eine akute Toxoplasmose diagnostiziert, wird üblicherweise eine Therapie mit Spiramycin eingeleitet und eine Amniozentese durchgeführt. Im Falle einer durch pränatale Diagnostik bestätigten fetalen Infektion wird die Therapie auf eine Kombination von Pyrimethamin mit einem Sulfonamid umgestellt und im Falle von intrauterin sonographisch erfassten Symptomen ein Schwangerschaftsabbruch angeboten. Anhand von 603 im Rahmen dieses generellen Screenings in Frankreich bestätigten Fällen von akuter mütterlicher Toxoplasmose während der Schwangerschaft betrug die Transmissionsrate insgesamt 29%. Es bestand eine direkte Beziehung zwischen Transmissionsrate und Gestationsalter, mit 2% Transmission in der 8., und 6% in der 12. Gestationswoche und danach einem steilen Anstieg des Ansteckungsrisikos bis zum Zeitpunkt des Geburtstermins auf 81%. Genau umgekehrt verhielt es sich mit dem Risiko einer symptomatischen Infektion des Feten. Dieses betrug 61% bei mütterlicher Serokonversion in der 13. Schwangerschaftswoche, jedoch nur noch 25% in der 26. und sogar lediglich 9% in der 36. Schwangerschaftswoche¹². Die Kenntnis des exakten Zeitpunktes der mütterlichen Serokonversion ist also von grosser Bedeutung für die Beratung der Schwangeren bezüglich Transmissions- und Morbiditätsrisiko für das Kind, und ebenso ein wesentlicher Faktor für die Beurteilung von Resultaten aus klinischen Studien.

Es gibt tatsächlich Studien, die eine signifikante Reduktion der vertikalen Transmissionsrate als Folge einer antiparasitären Therapie der Mütter mit akuter Toxoplasmose während der Schwangerschaft gezeigt haben^{13,14,15,16,17}. In anderen war allerdings ein solcher Effekt nicht nachweisbar^{18,19,20,21}. Effektiv kamen Wallon und Mitarbeiter nach einer aufwändigen Review von 2'591 Publikationen, einschliesslich den neun, die ihre strengen Einschlusskriterien vollständig erfüllten^{8-15,25}, zum Schluss, dass keine ausreichende Evidenz dafür besteht, dass die Therapie von schwangeren Frauen mit nachgewiesener Serokonversion fetale Infektionen zu verhindern vermag oder dass die Prognose der Kinder dadurch verbessert werden kann^{22,23}. Es existiert keine einzige randomisierte Vergleichsstudie, und in den meisten Studien wurden historische Kontrollgruppen verwendet, sodass ein direkter Vergleich mit den Therapiegruppen grundsätzlich nicht zulässig war. Ein weiteres Problem

wurde in Bezug auf die Amniozentese festgestellt, weil die Sensitivität und Spezifität der PCR-Diagnostik in der Amnionflüssigkeit zwischen den einzelnen Laboratorien sehr stark variierten^{24,25}.

Tertiäre Prävention

Schliesslich versucht die tertiäre Prävention, durch frühzeitige Identifikation und Behandlung infizierter Kinder nach der Geburt die Schwere resp. Häufigkeit der Symptome einer konnatalen Toxoplasmose zu reduzieren. Befürworter dieser Form der Prävention begründen diesen Ansatz damit, dass die meisten Kinder bei der Geburt klinisch unauffällig sind, und dass Symptome häufig erst im Verlauf in Erscheinung treten²⁶.

EUROTOXO²⁷

Eine gesamteuropäische Initiative

Aufgrund der zunehmenden Zweifel an der Wirksamkeit von primärer, sekundärer und tertiärer Prophylaxe der konnatalen Toxoplasmose ist im Jahre 2004 von drei verschiedenen Partner-Instituten - dem Institute of Child Health, London, UK, dem Staten Serum Institute, Kopenhagen, Dänemark, und dem Institute of Public Health, Epidemiology and Development, Bordeaux, Frankreich – eine europäische Initiative – EUROTOXO genannt – initiiert worden.

Ausgewiesene Experten aus ganz Europa und Repräsentanten aller mit der Toxoplasmose konfrontierter medizinischer Fachgesellschaften wurden eingeladen, sich an einer Review sämtlicher verfügbarer wissenschaftlicher Erkenntnisse zu beteiligen und darauf basierend Vorschläge für zukünftige Forschungsprojekte zu unterbreiten sowie Grundsätze für zukünftige Präventionsstrategien für die konnatale Toxoplasmose festzulegen. Ziel der Initiative war es, einen evidenzbasierten Konsens zur Prävention resp. zum Management der konnatalen Toxoplasmose zu finden und einen Fahrplan für die zukünftige Forschung festzulegen.

Methodik

Vier Panels mit internationalen Experten beschäftigten sich intensiv mit der vorhandenen Literatur und analysierten Tausende von Publikationen nach strengen Kriterien, um den wissenschaftlich fundierten Wissensstand bezüglich der Bedeutung der Toxoplasmose in Europa, den unterschiedlichen nationalen Präventions-Strategien, den Risikofaktoren für eine akute Toxoplasmose in der Schwangerschaft, der Wirksamkeit der primären, sekundären und tertiären Prophylaxe, der verfügbaren antiparasitären Substanzen und Wirksamkeit der Therapie, sowie der Verlässlichkeit, Qualität und potentiellen Risiken von verfügbaren Labor- und sonstigen Untersuchungsmethoden, zu dokumentieren.

Geographische Unterschiede

Die Seroprävalenz für Toxoplasmose bei jungen Frauen und die Inzidenz der konnatalen Toxoplasmose ist in den verschiedenen geographischen Regionen Europas sehr unterschiedlich. In Frankreich beispielsweise wird die Prävalenz der symptomatischen konnatalen Toxoplasmose mit 2-3 Fällen pro 1'000 Lebendgeburten beziffert, was einer 20 x höheren Prävalenz entspricht, als der für die USA ermittelten von einem Fall auf 10'000 Lebendgeborene²⁵. Es gibt klare Hinweise dafür, dass die Bedeutung der konnatalen Toxoplasmose in Nord-Europa verglichen zum Rest des Kontinentes geringer ist. Die Prävalenz der Toxoplasmose ist in Städten geringer, als in ländlichen Gebieten. Sie nimmt

mit zunehmendem Alter zu, hat aber im Verlaufe der Jahrzehnte abgenommen, und sie variiert mit der geographischen Herkunft. So haben Immigranten aus Asien und Afrika ein höheres Infektionsrisiko als Einheimische, weil in diesen Populationen die Prävalenz klein ist. Das Risiko einer Mutter-Kind-Uebertragung nimmt mit fortschreitendem Gestationsalter deutlich zu.

Infektionswege

Nur wenige Studien tragen zum Evidenz-basierten Verständnis der Infektionswege von *Toxoplasma gondii* bei schwangeren Frauen bei. Alle Daten unterstützen die Vorstellung, dass die Route über den Magendarmtrakt wohl den bedeutendsten Infektionsweg darstellt, sei es bei der Nahrungszubereitung oder bei der Nahrungsaufnahme. Anhand von Daten aus sieben Europäischen Zentren in Belgien, Dänemark, Frankreich, Italien, Norwegen, Ex-Jugoslawien und der Schweiz, scheint sich das Risiko entsprechend den lokalen Ernährungsgewohnheiten, Hygienestandards resp. Lebensformen zu unterscheiden. In allen Zentren stellt allerdings der Genuss von ungenügend gekochtem oder rohem Fleisch den wichtigsten Risikofaktor dar, wobei unterschiedliche Fleischarten beteiligt sind, einschliesslich Fleisch vom Rind, vom Lamm oder vom Wild. Bezüglich Schweinefleisch sind die Resultate widersprüchlich. Ausserdem wurde Geflügelfleisch neu als Infektionsquelle identifiziert. Unklar blieb die Bedeutung des Genusses von gepökeltem oder gefrorenem Fleisch. Ausserst gering ist die Bedeutung von Humus für die Uebertragung. Der Besitz einer jungen Katze wurde lediglich in einer Studie als Risikofaktor identifiziert und scheint ebenfalls keine wesentliche Rolle zu spielen.

Wirksamkeit der primären Prävention

Das Resultat der Analyse von verfügbaren Daten zur Wirksamkeit präventiver Interventionen bei schwangeren Frauen (primäre Prävention) widerspiegelt die Schwäche der Literatur zu diesem Thema. Eine Reihe von Defiziten wurde registriert, insbesondere die ungenaue Definition der jeweiligen Intervention und das Fehlen von Kontrollgruppen. Eine Kohortenstudie berichtet von einer signifikanten Reduktion der Serokonversionen bei Schwangeren in Belgien, allerdings ohne Kontrollgruppe. Es liegen lediglich zwei Studien vor, die eine Zunahme des Informationsstandes bezüglich der Infektionswege und Veränderungen im Verhalten untersuchten. Allerdings fehlte beiden die für eine statistisch verwertbare Aussage bezüglich der Serokonversionsrate notwendige Anzahl von Patienten. Die Schlussfolgerung von Eurotox lautet, dass die primäre Prophylaxe möglicherweise tatsächlich einen Effekt in Bezug auf die Vermeidung konnataler Infektionen aufweist, wobei allerdings weitere und besser geplante Studien und Verbesserungen bezüglich der Inhalte

entsprechender Empfehlungen notwendig sind. Die im Rahmen der primären Prävention derzeit verwendeten Empfehlungen basieren auf obsoleten Daten und sind deshalb überholt.

Eine Vielzahl von Präventionsstrategien

Die Erkenntnisse dieses Teils der Standortbestimmung ergab in mancher Hinsicht ernüchternde Resultate. Es besteht ein ausgeprägter Mangel an Wissen, was am besten durch die grosse Vielfalt der in den verschiedenen Ländern Europas zur Prävention der konnatalen Toxoplasmose verfolgten Präventionsstrategien reflektiert wird. Fünf Länder propagieren explizit ein obligatorisches pränatales Screening, sei es mit monatlichen serologischen Tests (Frankreich, Italien) oder dreimonatlichen Untersuchungen seronegativer Frauen (Oesterreich, Litauen, Slowenien). Das National Institute for Clinical Excellence (NICE) empfiehlt für Grossbritannien in seinen Richtlinien für Routinekontrollen während der Schwangerschaft kein generelles Screening für Toxoplasmose und begründet dies damit, dass die Nachteile eines solchen Screening (z.B. unnötige Therapien, Schwangerschaftsabbrüche von nicht infizierten resp. asymptomatischen Feten, Stress und Verunsicherung durch wiederholte Tests oder repetitive prä- und postnatale Abklärungen) dessen Nutzen (Reduktion der Zahl konnataler Toxoplasmosen) möglicherweise übertreffen²⁸. Ein neonatales Screening ist in den USA während eines Jahrzehntes durchgeführt worden²⁵. Auch Dänemark hat, basierend auf einer Pilotstudie, ab 1999 ein systematisches Screening aller Neugeborener empfohlen und propagiert³⁰. Allerdings wurde dieses Programm im Sommer 2007 bereits wieder abgebrochen, weil kein Effekt der Therapie auf die Häufigkeit späterer Episoden von okulärer Toxoplasmose bei Kindern mit und ohne derartige Läsionen bei Geburt nachgewiesen werden konnte²⁹. In den meisten anderen europäischen Ländern existieren entweder keine offiziellen Richtlinien oder dann eine formelle Empfehlung, kein Screening durchzuführen. Betrachtet man allerdings die üblichen Praktiken, dann findet sich dennoch in manchen Ländern ein wildes pränatales oder neonatales Screening.

Die Autoren der Cochrane Review identifizierten 3'332 Artikel zum Thema, wovon allerdings keiner die Einschlusskriterien für eine randomisierte, kontrollierte Studie zu erfüllen vermochte. Sie kamen zum Schluss, dass weiterhin kein Beweis dafür vorliegt, dass eine pränatale Therapie der Mütter mit möglicher akuter *Toxoplasma*-Infektion tatsächlich zu einer Reduktion der Mutter-Kind-Uebertragung führen kann, und sie empfehlen deshalb den Ländern, in denen die Therapie solcher Infektionen nicht Routine ist, ausserhalb sorgfältig kontrollierter Studien auf die Einführung eines Screenings zu verzichten³⁰.

BEURTEILUNG DER SCREENING-METHODEN UND DIAGNOSTISCHEN MÖGLICHKEITEN (EUROTOXO)²⁷

Zahlreiche Studien befassten sich mit den diagnostischen Möglichkeiten, aber nur wenige erlauben eine verlässliche Einschätzung der effektiven Qualität verschiedener Tests, die im Rahmen von Screenings resp. der Diagnostik eingesetzt worden sind.

Pränatales Screening und Diagnostik der Serokonversion während der Schwangerschaft

Die Literatur ist wiederum dürftig, ein guter Referenztest fehlt. Der Nachweis von spezifischen IgM-Antikörpern sollte die Methode der Wahl für die primäre Diagnostik darstellen, mit guter Sensitivität für die vorhandenen Methoden (annähernd 100% mit der ISAGA-Methode), allerdings auch mit einer hohen Rate von etwa 6% an falsch positiven Testergebnissen. Die Einführung der Bestimmung der Avidität *Toxoplasma*-spezifischer IgG-Antikörper in für IgM-Antikörper positiven Proben aus der ersten Schwangerschaftshälfte hat die diagnostische Routine zum Nachweis einer akuten Toxoplasmose in der Frühschwangerschaft wesentlich verbessert. Insbesondere wurde dadurch eine Möglichkeit gefunden, bei zahlreichen Frauen, die sonst aufgrund eines positiven spezifischen IgM-Resultates oder eines stark positiven Dye-Tests als frisch infiziert angesehen worden wären, eine Infektion während der Schwangerschaft auszuschliessen. Der Aviditätstest kann einfach in jedem Mikrobiologielabor durchgeführt werden, allerdings bedarf es einer besseren Standardisierung der Methode, und ein langanhaltender Nachweis einer niedrigen Avidität stellt bei vielen schwangeren Frauen ein Problem dar. In Italien, einem Land mit einem Routinescreening für Toxoplasmose in der Schwangerschaft, ergab die Wiederholung der serologischen Untersuchungen und deren Re-Interpretation (unter Berücksichtigung aller früherer Resultate) bei 542 Mutter-Kind-Paaren für den IgM-Nachweis einen Anteil falsch-positiver Resultate von 90%, für Serokonversions-Daten einen solchen von 12%³¹.

Mit dem pränatalen Screening verbundene Risiken

Im Jahre 2005 gab es lediglich eine prospektive randomisierte Studie, die die mit der Amniozentese verbundenen Risiken im Vergleich zu einer Kontrollgruppe untersuchte³². Diese 1986 durchgeführte Studie dokumentierte ein Amniozentese-assoziiertes Risiko für eine Fehlgeburt von 1.0% (95% CI, 0.3-1.5) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Aufgrund vorhandener kontrollierter Studien muss nach Amniozentese im mittleren Schwangerschaft-Trimenon von einem zusätzlichen Verlust von Schwangerschaften in der Grössenordnung von 0.6% ausgegangen werden (95% CI, 0.3-0.9). Vaginale Blutungen, ein Verlust von Amnionflüssigkeit und sehr selten fetale Verletzungen stellen weitere Komplikationen der

Amniozentese dar. Einige Studien haben auch Assoziationen von neonatalen Komplikationen mit der Amniozentese beobachtet, einschliesslich dem idiopathischen neonatalen respiratory distress syndrome (IRDS) und orthopädischen Komplikationen. Letztere schienen insbesondere bei Amniozentese vor der 15. Schwangerschaftswoche aufzutreten. Auf jeden Fall muss davon ausgegangen werden, dass die Zahl der zusätzlichen Totgeburten als Folge der Amniozentese die Zahl der verhinderten Fälle von kongenitaler Toxoplasmose signifikant übertreffen dürfte³³.

Psychologische Konsequenzen des pränatalen Screenings

Mögliche psychologische Konsequenzen des pränatalen Screenings und der Diagnose einer kongenitalen Toxoplasmose beinhalten durch Fehldiagnosen verursachte elterliche Ängste sowie die mit der fraglichen Prognose eines Kindes mit der pränatalen Diagnose einer kongenitalen Toxoplasmose verbundene Unsicherheit. Screening-Strategien mit häufigeren Untersuchungen könnten insbesondere wegen dem Anteil der falsch-positiven Resultate für die elterlichen Ängste von besonderer Bedeutung sein. Ein positives Screening-Resultat, insbesondere in der Frühschwangerschaft, kann Ausdruck einer vor der Schwangerschaft erlittenen Akutinfektion sein, und in diesem Falle wäre das Infektionsrisiko des Feten natürlich äusserst gering. Auf jeden Fall ist das Resultat des pränatalen Screenings und der Diagnose einer kongenitalen Toxoplasmose ungewiss und bringt substantielle und oft auch unnötige Ängste und andere psychologische Folgen für die betroffene Frauen und ihre Familie mit sich³².

Fetale Diagnostik

Nur gerade fünf der insgesamt 13 Studien zur Qualität verschiedener Tests zur intrauterinen fetalen Diagnostik wiesen eine gute methodische Qualität auf. Die PCR-Technik hat die Verlässlichkeit der fetalen Diagnose zwar verbessert, die Sensitivität bleibt allerdings unter 83%. Die Spezifität der PCR beträgt im Referenzlabor annähernd 100%, aus einigen anderen Laboratorien wurden allerdings viel geringere Werte mitgeteilt. Die interne Qualität ist also sehr stark vom Labor abhängig. Aufgrund neuerer Studien, für welche in Referenzlaboratorien die PCR mit der Isolation des Erregers aus der Amnionflüssigkeit kombiniert angewendet worden ist, kann mit einem solchen Vorgehen mindestens eine Sensitivität von 91% und eine Spezifität von 99% erreicht werden. Allerdings ist dieses Vorgehen sehr zeitraubend und nimmt sechs Wochen in Anspruch. Da die genaue Dauer der Parasitämie nach einer Ansteckung mit *Toxoplasma gondii* unbekannt ist, kann eine negative PCR in der Amnionflüssigkeit auch vier Wochen nach der mütterlichen Serokonversion noch Ausdruck einer verzögerten Transmission von der Mutter auf das Kind sein³⁴.

Diagnose bei Kindern nach der Geburt

Die besten Studien lassen sich dahingehend zusammenfassen, dass eine postnatale Diagnose bei Kindern von Müttern mit Serokonversion während der Schwangerschaft am zuverlässigsten durch den Nachweis von IgM- und IgA-Antikörpern erfolgt, wobei die Tests vor der Vollendung des ersten Lebensjahres allerdings schlecht abschneiden. So ist insbesondere die Sensitivität im frühen Säuglingsalter limitiert und bewegt sich zwischen 52 und 66%. Am besten funktioniert die kombinierte Anwendung eines ISAGA (IgM) mit einem ELISA (IgA). Alternative Vorgehensweisen kombinieren diese Methoden mit solchen, die spezifische Antikörpermuster mit der ELIFA-Technik oder einem Immunoblot analysieren lassen. Durch die Kombination mit solchen Tests lässt sich die Sensitivität auf bis zu 96% innerhalb der ersten drei Lebensmonate verbessern.

Neugeborenen-Screening

Lediglich zwei Studien, die in Dänemark und der Schweiz durchgeführt worden sind, erlauben eine zuverlässige Aussage über die Verlässlichkeit der angewandten Methoden. Das Neugeborenen-Screening basiert auf Tests zum Nachweis von spezifischen IgM- und IgA-Antikörpern. Die Sensitivität des Nachweises von IgM-Antikörpern allein ist gering, hingegen lässt sich mit der Kombination von IgM- und IgA-Nachweis die höchste Sensitivität mit 94% und eine Spezifität von 99.9% erreichen^{5,35}. Wie von Gilbert und Mitarbeitern gezeigt, ist die Detektionsrate in den ersten beiden Lebenswochen am höchsten, nimmt danach aber ab. Aufgrund ihrer kürzlich publizierten EMSCOT-Daten war die Zuverlässigkeit des IgM- und IgA-Nachweises vor allem im Falle einer mütterlichen Serokonversion in der Frühschwangerschaft gering³⁶.

Schlussfolgerungen bezüglich der Testverfahren

Zusammenfassend muss festgestellt werden, dass sowohl die für das Screening als auch die für die Diagnostik verwendeten Tests eine ungenügende Aussagekraft besitzen, und dass es an einer ausreichenden Standardisierung und an der Zuverlässigkeit mangelt. Ein anderer wesentlicher Aspekt der Sekundärprophylaxe bezieht sich auf die damit verbundenen Risiken, insbesondere auf die Gefahr des durch eine Amniozentese verursachten intrauterinen Fruchttodes.

Effektivität der pränatalen Therapie

Bezüglich der antiparasitären Therapie muss festgestellt werden, dass es keinerlei pharmakokinetische und pharmakodynamische Studien bei Kindern oder schwangeren Frauen gibt. Aufgrund von gemessenen Serumkonzentrationen von Spiramycin muss sogar angenommen werden, dass die gemessenen Medikamenten-Spiegel unter der minimalen

inhibitorischen Konzentration für *Toxoplasma gondii* liegen. Es gibt keine kontrollierten, randomisierten Studien zur Therapie in der Schwangerschaft und keine eindeutige Evidenz, dass eine solche Therapie einen wesentlichen Effekt auf das Transmissionsrisiko hätte. Ebenso können sämtliche beobachteten Effekte einer pränatalen Therapie auf das Vorhandensein klinischer Zeichen einer Erkrankung durch Mängel der jeweiligen Studienanlage erklärt werden.

Effektivität der postnatalen Therapie

Für einen Effekt einer postpartalen Therapie von Kindern fehlen die Beweise ebenfalls, insbesondere für Pyrimethamin/Sulfonamid-Kombinationen, welche umgekehrt für eine hohe Frequenz von Nebenwirkung bei Kindern verantwortlich sind. Nur eine einzige kontrollierte randomisierte Studie aus Brasilien vermochte einen Effekt von Cotrimoxazol auf die Inzidenz der Retinochorioiditis im Vergleich zu unbehandelten Kindern nachzuweisen³⁷.

IMPLIKATIONEN DER EUROTOXO-RESULTATE FÜR DAS SCHWEIZERISCHE VORGEHEN

Alte Auffassungen und Gewohnheiten

In der Schweiz besteht ein wildes Screening in der Frühschwangerschaft, und es kann davon ausgegangen werden, dass schätzungsweise 90% aller schwangeren Frauen im Verlaufe einer Schwangerschaft auf *Toxoplasma*-spezifische Antikörper untersucht werden. In einigen Gegenden werden ausserdem Merkblätter mit Ratschlägen für die primäre Prävention abgegeben, allerdings basieren die Inhalte solcher Merkblätter auf dem herkömmlichen Verständnis der Infektionswege und werden den wahren Umständen dementsprechend nicht gerecht. Auch fehlt ein nationaler Konsens und der Inhalt der vorhandenen Merkblätter ist nicht identisch. Die Diagnose einer akuten Toxoplasmose während der Schwangerschaft wird basierend auf einer Serokonversion resp. aufgrund der Dynamik verschiedener IgM- und IgG-Antikörperbestimmungen, und in neuerer Zeit auch von IgG-Aviditäts-Bestimmungen gestellt. In vielen Fällen, insbesondere wenn die Beurteilung auf IgG- und IgM-Antikörperbestimmungen basiert, handelt es sich eher um vermutete akute Toxoplasmosen als um zweifelsfrei bewiesene Fälle. Dementsprechend werden zahlreiche Frauen aufgrund zweifelhafter Interpretationen der Screening-Resultate antiparasitär behandelt. Die Therapie der schwangeren Frauen wird in den Zentren unterschiedlich gehandhabt, indem in der Deutschschweiz eher niedrigdosiertes Pyrimethamin/Sulfadoxin ohne intrauterine Diagnostik und in der Welschschweiz eher Spiramycin bis zur intrauterinen Diagnostik des Feten angewendet werden. Neugeborene werden bei Geburt klinisch und serologisch weiter abgeklärt. Die Untersuchung umfasst eine Augenuntersuchung sowie einen zerebralen Ultraschall und in einigen Zentren im Falle einer bewiesenen konnatalen Toxoplasmose auch eine Liquoruntersuchung. Die Therapie der Säuglinge mit bewiesener oder vermuteter konnataler Toxoplasmose wird an den verschiedenen Zentren wiederum unterschiedlich gehandhabt. In einigen Kliniken werden Kinder mit vermuteter oder asymptomatischer konnataler Toxoplasmose mit niedrig dosiertem Pyrimethamin/ Sulfadoxin (Fansidar®) behandelt, während symptomatische infizierte Kinder üblicherweise in allen Zentren alternierend vierwöchige Zyklen von Spiramycin resp. hochdosiertem Pyrimethamin/Sulfadiazin und Folsäure erhalten. In den meisten Fällen wird ein Jahr lang behandelt, mindestens jedoch bis zum Verschwinden der passiv übertragenen mütterlichen Antikörper. Üblicherweise werden bei infizierten Kindern ein Gehörtest und jährliche Augenuntersuchungen bis zum Erreichen des Adoleszenten-/Erwachsenenalters durchgeführt.

Eine zuverlässige Schätzung der Bedeutung der konnatalen Toxoplasmose in der Schweiz

In der Schweiz werden jährlich rund 73'000 Kinder geboren. Legt man der Berechnung die Zahlen des Nabelschnurscreenings aus der Region Basel zugrunde, wären für die Schweiz jährlich 32 Fälle von konnataler Toxoplasmose (1/2'300 Lebendgeburten) und 4.5 symptomatische Neugeborene/Säuglinge (Basel 1/16'250 Lebendgeburten) zu erwarten, wobei übrigens die zweite Zahl exakt mit der zwischen 1995-98 im Rahmen der SPSU ermittelten Zahl übereinstimmt². Unter 39'622 Schwangerschaften wurden in Basel zwischen Januar 1991 und Dezember 1999 71 Frauen mit einer bewiesenen oder vermuteten akuten Toxoplasmose während der Schwangerschaft identifiziert⁵. Diese Zahlen entsprechen exakt den Beobachtungen aus der Region Lausanne⁶. Also darf mit gutem Gewissen davon ausgegangen werden, dass unter den 73'000 jährlichen Schwangerschaften in der Schweiz maximal 130 Frauen pro Jahr in der Schwangerschaft eine akute Toxoplasmose erleiden dürften.

Risiken versus Nutzen

Gemessen an diesen kleinen Zahl identifizierter Fälle, der Unvollständigkeit des unsystematischen Screenings und der eingeschränkten Zuverlässigkeit der Tests zur Identifikation einer akuten Toxoplasmose in der Schwangerschaft, dürfte die Wahrscheinlichkeit gross sein, dass eine bedeutende Zahl der Frauen entweder verpasst oder unnötigerweise eher wegen einer vermuteten als einer wirklich bewiesenen akuten Toxoplasmose während der Schwangerschaft behandelt werden. Ausserdem ist es aufgrund der Tatsache, dass sich aus sämtlichen verfügbaren Informationen kein sicherer Effekt einer Behandlung der Toxoplasmose während der Schwangerschaft auf die Transmissionsrate oder auf die fetale/neotatale Morbidität herleiten lässt, wahrscheinlich, dass ein Screening, wie es derzeit in der Schweiz praktiziert wird, keinen Nutzen mit sich bringt. Im Gegenteil ist es sogar äusserst wahrscheinlich, dass ein solches Screening mit einem hohen Masse an Angst und Verunsicherung bei Frauen mit einer vermuteten akuten Toxoplasmose während der Schwangerschaft verbunden ist. Angesichts der geringen Morbidität und der ebenso geringen in den letzten Jahren in der Schweiz beobachteten Transmissionsrate dürfte höchstwahrscheinlich auch das mit der fetalen Diagnostik verbundene Risiko einen allfälligen Nutzen bei weitem übertreffen.

Doch ein kleiner Nutzen ...

Dennoch, dass keine Evidenz einer Behandlung während der Schwangerschaft in Bezug auf eine Reduktion der Transmissionsrate oder der fetalen/neonatalen Morbidität und Mortalität vorhanden ist, heisst natürlich auch, dass sich ein allfällig vorhandener geringer Nutzen nicht

mit allerletzter Sicherheit ausschliessen lässt. Aus diesem Grund ist es wichtig, eine Art Surveillance zu betreiben, um allfällige unerwartete Veränderungen nicht zu verpassen, wenn der Umgang mit der Toxoplasmose in unserem Land so grundlegend verändert werden soll.

Ein neues Konzept

Wie zwei Studien aus der Schweiz und Dänemark gezeigt haben, könnten mit einem kombinierten Screening auf *Toxoplasma*-spezifische IgM- und IgA-Antikörper bei Geburt infizierte Kinder recht zuverlässig mit einer Sensitivität von 94% und einer Spezifität von 99.9% erfasst werden^{5,27}. Dänemark, mit einer Prävalenz der Toxoplasmose von 2.1/10'000 Lebendgeborenen, hat bereits Resultate seines zweistufigen nationalen neonatalen Screening-Programms für konnatale Toxoplasmose publiziert. Mit spezifischen IgG-, IgM- und IgA-Antikörpern ist eine konnatale Toxoplasmose bei 55 von 262'012 (= 1/4'780) Neugeborenen nachgewiesen worden. Bei zwölf von 47 untersuchten Kindern (1/21'909) bestanden klinische Zeichen der konnatalen Toxoplasmose, insbesondere retinochorioidale Läsionen oder intrakranielle Verkalkungen. Ein Kind wies einen Hydrozephalus, intrakranielle Verkalkungen und retinochorioidale Läsionen auf. Eine Retino-chorioiditis mit Beteiligung der Macula wurde bei 9.6% der Augen bei Geburt und bei 15.6% im Alter von einem Jahr festgestellt³⁸. Das dänische Programm zeigte in den Jahren 1999-2007 also keinerlei Einfluss einer Identifikation und Behandlung infizierter Kinder auf die okuläre Morbidität der konnatalen Toxoplasmose, weshalb die Kampagne im Jahre 2007 wieder gestoppt worden ist²⁹. In der Tat existiert nur eine einzige Studie, die einen Effekt von Cotrimoxazol auf die Zahl der Rezidive der Retinochorioiditis einigermaßen überzeugend gezeigt hat³⁷. Ansonsten gibt es, ähnlich wie für die Behandlung während der Schwangerschaft, keinerlei Evidenz für einen Nutzen einer Behandlung von Kindern mit konnataler Toxoplasmose. Trotzdem dürfte es natürlich für die Pädiater kaum akzeptabel sein, Kinder mit einer symptomatischen Infektion, für die es potentiell wirksame Medikamente gibt, bei Geburt nicht zu behandeln. Aufgrund der klinischen Erfahrungen dürften allerdings symptomatische Kinder auch ohne neonatales Antikörper-Screening aufgrund ihrer Symptome vor oder nach der Geburt identifiziert werden.

PARADIGMEN-WECHSEL SINNVOLL

Bei fehlender Evidenz

Fehlende Evidenz bedeutet nicht unbedingt, dass eine Intervention oder eine Behandlung überhaupt keinen Effekt hat. Dieser Umstand macht es nicht ganz einfach, eine völlig neue Empfehlung zu formulieren. Allerdings sind die Argumente für Zweifel am bisherigen 'wildem' Screening System der Schweiz und somit für eine neue Strategie so erdrückend, dass sich ein Paradigmen-Wechsel in Bezug auf die konnatale Toxoplasmose geradezu aufdrängt.

Schritt 1

Aufgrund der geringen Inzidenz und noch geringeren Morbidität der konnatalen Toxoplasmose sowie aufgrund des äusserst geringen oder sogar fehlenden Einflusses und der erheblichen Risiken aller während der Schwangerschaft möglicher Interventionen muss angesichts der vorhandenen Evidenz der Schluss gezogen werden, dass eine sekundäre Prophylaxe nicht mehr empfohlen werden kann. Auf serologische Tests im Sinne einer Prävention vor und während der Schwangerschaft soll deshalb grundsätzlich verzichtet werden.

Schritt 2

Die primäre Prävention sollte intensiviert werden und Evidenz-basierte Informationen über die wichtigsten Quellen der Toxoplasmose und die wichtigsten Uebertragungswege müssen allen Frauen mit Kinderwunsch möglichst frühzeitig oder zu Beginn der Schwangerschaft zugänglich gemacht werden.

Schritt 3

Schliesslich soll das System der Surveillance angepasst werden, um einen allfälligen Einfluss dieses Paradigmenwechsel auf die Inzidenz und Morbidität der konnatalen Toxoplasmose raschest möglich zu erfassen.

Da ein generelles neonatales Screening unter Verwendung der Guthrie-Karten aufgrund der in Dänemark gewonnenen Erfahrungen nicht sinnvoll erscheint, schlägt die Schweizerische Arbeitsgruppe für Toxoplasmose vor, die beiden bereits installierten Surveillance Programme noch für einige Jahre beizubehalten.

Symptomatische Kinder mit postpartal diagnostizierter konnataler Toxoplasmose müssen auch weiterhin behandelt werden, allerdings mit einer ausdrücklichen Empfehlung, solche Kinder wenn immer möglich in internationale Studien einzuschliessen, die verschiedene potentiell wirksame Therapiekonzepte miteinander vergleichen.

Die konnatale Toxoplasmose muss noch einmal in das SPSU Surveillance System aufgenommen werden.

EMPFEHLUNGEN

- Publikation eines Consensus/Positionen-Artikels (Pädiater, Geburtshelfer, Labormediziner, öffentliches Gesundheitswesen)
- Entwicklung eines gemeinsamen nationalen Merkblattes mit Empfehlungen zur Prophylaxe einer akuten Toxoplasmose während der Schwangerschaft und Verteilung desselben an alle Geburtshelfer und Frauen mit Kinderwunsch oder Schwangerschaft
- Verzicht auf sämtliche *Toxoplasma*-Antikörpertests vor und während der Schwangerschaft – für diesen Paradigmenwechsel ist eine intensive und starke Informationskampagne bei den ÄrztInnen, die schwangere Frauen betreuen, sowie bei den Verantwortlichen der diagnostischen Laboratorien unverzichtbar
- Weiterführen der in den Regionen Basel und Lausanne vorhandenen spezifischen Surveillance-Systeme für weitere fünf Jahre
- Reaktivierung der SPSU Surveillance für die konnatale Toxoplasmose
- Behandlung symptomatischer Kinder mit konnataler Toxoplasmose – wenn möglich Einschluss solcher Kinder in entstehende internationale Behandlungs-Studien

UEBERLEGUNGEN ZUR PRAKTISCHEN UMSETZUNG

Selbstverständlich lässt sich ein derartiger Paradigmen-Wechsel nicht von heute auf morgen umsetzen. Am Stichtag der Publikation dieser neuen Empfehlungen sind sicher zahlreiche Frauen schwanger, bei denen zu Beginn der Schwangerschaft eine negative *Toxoplasma*-Serologie festgestellt worden ist und bei welchen Kontrolluntersuchungen vorgesehen sind. Weitere Frauen werden sicher auch wegen einer möglichen Frischinfektion während der Schwangerschaft antiparasitär behandelt sein. Selbstverständlich sollen diese Schwangeren nicht zusätzlich verunsichert werden und es ist in solchen Fällen sicher sinnvoll, am besprochenen Prozedere festzuhalten. Sicher wird es auch einige Zeit dauern, bis die vielerorts vorhandenen lokalen Richtlinien und automatisierten Abläufe bei der Schwanger-

schaftsdiagnostik an die neuen Empfehlungen angepasst sein werden. Die Schweizerische Arbeitsgruppe für Toxoplasmose geht deshalb davon aus, dass eine flächendeckende Umsetzung der neuen Strategie mit Sicherheit ein bis zwei Jahre in Anspruch nehmen wird.

DANK

Wir bedanken uns bei Philippe Sudre, Kantonsarzt in Genf und Peter Helbling, Bundesamt für Gesundheit für die Evaluation des Manuskriptes und ihre aufmerksamen Kommentare.

¹ Schweizerische Medizinische Wochenschrift 1995; 125: Suppl. 65, 3S-120S

² Kind C and Swiss Paediatric Surveillance Unit. Symptomatische konnatale Toxoplasmose: Häufigkeit in der Schweiz 1995–1996 (abstr). *Schweiz Med Wochenschr.* 1996;126(suppl 87):5S.

³ Frenkel JK. Toxoplasmosis. *Pediatr Clin North Am.* 1985;32:917–932.

⁴ Jacquier P, Hohlfeld P, Vorkauf H, Zuber P. Epidemiology of toxoplasmosis in Switzerland: national study of seroprevalence monitored in pregnant women 1990–1991. *Schweiz Med Wochenschr Suppl.* 1995; 65:29S–38S.

⁵ Signorell LM., Seitz D., Merkel S., Berger R., Rudin C.: Cord blood screening for congenital toxoplasmosis in northwestern Switzerland 1982–1999. *Pediatric Infectious Disease Journal* 25(2): 123-128 (2006)

⁶ Vaudaux B. personal communication

⁷ Sagmeister M, Gessner U, Kind C, Horisberger B (1995): Kosten-Nutzen-Analyse des Screenings auf kongenitale Toxoplasmose. *Schweiz Med Wochenschr Suppl.* 65:103S–112S.

⁸ Desmots G, Couvreur J: Congenital toxoplasmosis. *N Engl J Med* 1974;290:1110-6

⁹ Hohlfeld P, Daffos F, Thulliez P, Aufrant C, Couvreur J, MacAleese J et al.: Fetal toxoplasmosis: outcome of pregnancy and infant follow-up after in utero treatment. *J Pediatr* 1989;115:765-9

¹⁰ Mittendorf R, Pryde P, Herschel M, Williams MA: Is routine antenatal toxoplasmosis screening justified in the United States? Statistical considerations in the application of medical screening tests. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42(1):163-75

¹¹ Foulon W, Naessens A, Derede M: Evaluation of the possibilities for preventing congenital toxoplasmosis. *Am J Perinatol* 1994;11(1):57-62

¹² Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R: Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: Risk estimates for clinical counseling. *Lancet* 1999;353:1829-33

¹³ Douche C, Benabdesselam A, Mokhtari F, Le Mer Y. Value of prevention of congenital toxoplasmosis. *J Fr Ophtalmol* 1996; 19: 330-334

¹⁴ Knerer B, Hayde M, Gratz G, Bernaschek G, Strobl W, Pollak A. Direct detection of *Toxoplasma gondii* with polymerase chain reaction in diagnosis of fetal toxoplasma infection. *Wien Klin Wochenschr* 1995; 107: 137-140

¹⁵ Excler JL, Piens MA, Maisonneuve H, Pujol E, Garin JP. Dépistage de la toxoplasmose acquise chez la femme enceinte et de la toxoplasmose congénitale chez le nouveau-né. *Lyon Med* 1985; 253: 33-38

¹⁶ Desmots G, Couvreur J. Toxoplasmose congénitale. *Ann de Pédiatr (Paris)* 1984; 31: 805-809

¹⁷ Roux C, Desmots G, Mulliez N, Gaulier M, Tufferaud G, Marmor D, et al. Toxoplasmosis and pregnancy. Evaluation of 2 years of prevention of congenital toxoplasmosis in the maternity ward of Hôpital Saint-Antoine (1973-1974). *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1976; 5: 249-264

¹⁸ Lambotte R, Bassleer J, Beaudouin PH, Senterre J, Lhoist R. Toxoplasmose congénitale: évaluation du bénéfice thérapeutique prénatal. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1976; 5: 265-269

¹⁹ Thoumsin H, Senterre J, Lambotte R. Twenty-two years of screening for toxoplasmosis in pregnancy: Liege-Belgium. *Scand J Infect Dis* 1992; 84(suppl): 84-85

²⁰ Kräubig H. Präventive Behandlung der konnatalen Toxoplasmose. In: Kirchhoff H, Kräubig H, eds. *Toxoplasmose. Praktische Fragen und Ergebnisse.* Stuttgart: Georgthieme Verlag, 1966

-
- ²¹ Wallon M, Peyron F, Lebech M, Petersen E, Gilbert R, Dunn D. Prenatal treatment and the risk of congenital toxoplasmosis: preliminary findings from two cohort studies [abstract No 94.] European Society for Research in Pediatrics annual meeting, Szeged, Hungary 1997. *Pediatr Res* 1997; 42: 400
- ²² Wallon M, Liou C, Garner P, Peyron F: Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. *BMJ* 1999;318:1511-4
- ²³ Peyron F, Wallon M, Liou C, Garner P: *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001684
- ²⁴ Pratlong F, Boulot P, Villena I, Issert E, Tamby I, Cazenave J, Dedet JP. Antenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: evaluation of the biological parameters in a cohort of 286 patients. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996 Jun;103(6):552-7
- ²⁵ Hohlfeld P, Daffos F, Costa JM, Thulliez P, Forestier F, Vidaud M. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with a polymerase-chain-reaction test on amniotic fluid. *N Engl J Med.* 1994 Sep 15;331(11):695-9
- ²⁶ Guerina N, Hsu H, Meissner C, Maguire J, Lynfield R, Stechenberg B, et al: Neonatal serologic screening and early treatment fo congenital *Toxoplasma gondii* infection. *N Engl J Med* 1994;330(26):1858-63
- ²⁷ <http://eurotox.isped.u-bordeaux2.fr>
- ²⁸ Antenatal care: routine care fort he healthy pregnant woman, NICE, October 2003: <http://www.nice.org.uk/pdf/CG6 ANC NICEguideline.pdf>
- ²⁹ Bénard A., Petersen E., Salamon R et al.: *Euro Surveill.* 2008 ; 13(18)
- ³⁰ Peyron F, Wallon M, Liou C, Garner P: *Cochrane Database of Systematic Review* 1999; Issue 3
- ³¹ Martinelli P, Agnagni A, Maruotti GM (2007): Screening for toxoplasmosis in pregnancy. *Lancet* 369:823-4
- ³² Khosnhood B, de Vigan K., Goffinet F., Leroy V (2007): Prenatal screening and diagnosis of congenital toxoplasmosis : a review of safety issues and psychological consequences for women who undergo screening. *Prenatal diagnosis* March 22 (Epub ahead of print)
- ³³ Bader TJ, Macones GA, Asch DA (1997): Prenatal screening for toxoplasmosis. *Obstet Gynecol* 90:457-64
- ³⁴ Gay-Andreieu F, Marty P, Sournies G, de Laforte TD, Peyron F (2003): Fetal toxoplasmosis and negative amniocentesis: necessity of ultrasound follow-up. *Prenatal diagnosis* 23:558-60
- ³⁵ Lebech, M., O. Andersen, et al. (1999). "Feasibility of neonatal screening for toxoplasma infection in the absence of prenatal treatment. Danish Congenital Toxoplasmosis Study Group." *Lancet* 353(9167): 1834-7.
- ³⁶ Gilbert RE, Thalib L, Tan HK, et al for the European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis (EMSCOT) 2007; 14:8-13
- ³⁷ Silveira C, Belfort RJR, Muccioli C, Holland GN, Victora CG, Horta BL, Fei Yu, Nussenblatt RB. The effect of long-term intermittent trimethoprim/sulfamethoxazole treatment on recurrences of toxoplasmic retinochoroiditis. *American journal of ophthalmology.* 2002; 134 (1): 41-46
- ³⁸ Schmidt DR, Hogh B, Andersen O, Fuchs J, Fledelius, Petersen E (2006): The National Neonatal Screening Program for Congenital Toxoplasmosis in Denmark: a result from the initial four years, 1999-2002. *Arch Dis Child* 91:661-5